

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

597

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude DREYFUS

Né le 4 janvier 1916, à Rouen
Interne des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

TUMEURS MÉLANIQUES DE LA PEAU
AVEC MÉLANODERMIE GÉNÉRALISÉE

Président : M. TAPIE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude DREYFUS

Né le 4 janvier 1916, à Rouen
Interne des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

TUMEURS MÉLANIQUES DE LA PEAU

AVEC MÉLANODERMIE GÉNÉRALISÉE

Président : M. TAPIE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

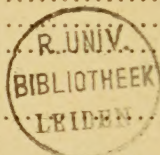
1940

LE DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GULLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin) Hydrologie.
 BONNET..... Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.).. Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET.... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD.... Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 J^e GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL ... Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN.... Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHEL..... Physiologie.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE.. Médecine légale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER...	
CHEVALLIER		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.) ...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY.....	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MON FRÈRE

A MA SOEUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TAPIE

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stages :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY, 1934
MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO, 1935
MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON, 1935
MONSIEUR LE DOCTEUR CADENAT, 1936

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR ROUX-BERGER, 1936-1937
MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY, 1937-1938

A MONSIEUR LE DOCTEUR GILBERT DREYFUS

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail.

A MES CONFÉRENCIERS

MONSIEUR LE DOCTEUR NETTER
MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES CACHIN
MONSIEUR LE DOCTEUR DAVID
MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL CACHIN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TUMEURS MÉLANIQUES DE LA PEAU AVEC MÉLANODERMIE GÉNÉRALISÉE

INTRODUCTION

Nous avons eu récemment l'occasion d'observer un cas de nævocarcinome avec métastases multiples et mélanodermie généralisée. Les cas où cet ensemble symptomatique se trouve réalisé sont extrêmement rares, et nous n'en avons retrouvé dans la littérature que cinq exemples : un français, un suisse, un allemand, un canadien et un aux Etats-Unis. Le premier cas signalé est de Matsunaga (1919).

Ces cas malgré leur rareté présentent un intérêt considérable tant au point de vue clinique qu'au point de vue doctrinal, car ils posent la question de la genèse du pigment mélanique dans les tissus ; et si leur étude ne permet pas de résoudre ce problème si discuté, elle n'en fournit pas moins quelques données intéressantes quant à la nature des pigments, leurs véhicules, les cellules et les tissus qui les élaborent.

Nous décrirons notre observation personnelle, et nous rappellerons les diverses observations antérieures.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1.

Takuma Mastunaga : mélanodermie diffuse au cours d'une mélanosarcomatose généralisée.

Il s'agit d'un homme de 43 ans, ayant présenté il y a quatre ou cinq ans une petite tumeur au front. D'abord restée stationnaire elle se mit en 1916 à grossir en trois ou quatre semaines et à devenir noire. L'intervention pratiquée en mai 1916 montre une tumeur très noire, et plusieurs ganglions cervicaux augmentés de volume, qui furent extirpés. On pratiqua ensuite une irradiation de la même zone.

L'examen du fragment montra : fragment de peau elliptique de 4, 5 cm. de long ; au-dessous une tumeur ronde très noire, ulcérée à une place à côté de la tumeur, le microscope montra un mélanosarcome.

En 1917 : c'est un sujet de 43 ans, présentant une coloration gris-brun de la peau dans sa totalité, surtout marquée au tronc.

Sur le front, à droite, une cicatrice semi-circulaire. Dans cette région, ainsi que sur le tronc et aux extrémités, on remarque de très nombreux nodules peu proéminents, noirâtres, atteignant 2 cm. Au cou à droite une grande tumeur noire de 16 cm. sur 10. A ce niveau, la peau est

tantôt amincie, tantôt ulcérée. La muqueuse buccale est brune. Le reste de l'examen clinique n'est pas précisé.

La mort survient le 21 mai 1917.

A l'autopsie :

A l'ouverture du thorax :

Tumeurs mélaniques dans le médiastin.

Le péricarde contient du liquide brunâtre.

On trouve de nombreux nodules noirâtres dans le myocarde, l'une d'elles a fait irruption dans le ventricule gauche.

Les poumons ne montrent rien de caractéristique.

Dans l'abdomen :

La rate est brun foncé, et présente de nombreux nodules arrondis.

Le foie est petit, la surface bosselée par de nombreux noyaux, à la coupe, le tissu est brunâtre et parséme de petites tumeurs.

Les reins sont brun sombre en surface et à la coupe.

Les surrénales des deux côtés sont remplacées par un noyau de 6 cm. de long, ovalaire, bien limité, formé d'une matière brunâtre et molle.

La vessie contient de l'urine brun clair.

Dans les méninges, on trouve de petites tumeurs noires.

Au total :

Anatomie macroscopique.

Tumeur mélanique de la peau du front, avec métastases multiples dans le front, la peau, les muscles, les os, les ganglions et les divers viscères.

Coloration diffuse de la peau, des muqueuses et des organes.

Dilatation des ventricules avec thrombus du ventricule gauche.

Atrophie du foie et des reins.

Examen histologique.

La peau présente des stries fines, fortement colorées en brun. De même dans le derme et le tissu cellulaire sous-cutané, où se trouvent aussi de petits noyaux bruns.

La dopa-réaction pratiquée dans tous les organes montre partout des taches brunes noirâtres et est donc partout positive.

L'auteur rappelle ensuite une observation analogue de M. B. Schmidt dont voici le résumé :

Femme de 60 ans, porteuse d'un petit mélanosarcome cutané accompagné de nombreuses petites tumeurs noires dans tous les organes, atteignant la taille d'un œuf de pigeon dans le foie et la rate, et d'une coloration brune diffuse de nombreux organes. Mais la mélanodermie n'est pas signalée dans cette observation.

OBSERVATION N° 2.

Dixon (de Toronto) : Sarcome mélanique avec extrême mélanose.

G. S., 70 ans, avril 1936.

Sujet porteur depuis 35 ans d'une petite tumeur brun foncé dans l'aisselle droite.

Depuis un an la lésion grossit, devient irritable et saigne lorsqu'elle est irritée. En même temps apparaît une fatigue croissante.

A l'examen on constate une tumeur d'un noir pourpre

de 2 cm. de diamètre. Tout autour, des nodules noirs plus petits.

On trouve des lésions analogues dans les joues, le cuir chevelu, la zone scapulaire. Toutes sont très dures, n'adhérant pas au plan profond.

Une biopsie a été pratiquée dans l'aisselle et à la joue.

La lésion primaire montre : deux zones sombres, rondes, bien circonscrites, mais non encapsulées.

Celle de la face : une masse élevée, sombre, nodulaire.

Microscopiquement : masse nodulaire, mal limitée, faite de petits groupes de cellules polyédriques, grandes, à noyaux pâles, vésiculeux. Beaucoup sont parsemées de grains de pigment brun. On note une figure de mitose. Le diagnostic porté est celui de mélanosarcome.

En octobre 1936, la fatigue augmente, des nausées, de la céphalée, des troubles visuels, une parésie de la main gauche apparaissent, et la mort surviendra en janvier 1937.

Le premier examen clinique a montré que :

La peau, dans son ensemble, est profondément pigmentée, en particulier la face inférieure des bras, les mamelons et les organes génitaux.

Partout on rencontre des nodules formant une légère élevation ronde ou ovale. Tous sont pigmentés. Leur maximum est à la face et au cuir chevelu, où ils arrivent à former une masse confluyente. Autour des yeux existent des croûtes de suppuration. Il y a de la conjonctivite, la sclérotique droite est envahie. Dans l'aisselle droite on trouve une masse nodulaire de 10 cm. sur 15, à consistance de cuir. Elle saigne par places. On trouve de petits nodules sombres sur les muqueuses buccale et laryngée, le foie est palpable mais la perception de noyaux à sa surface est gênée par les nombreux nodules cutanés.

Les urines sont brunâtres et acides, le culot contient des hématies des cylindres hyalins et granuleux.

Autopsie. — Elle montre uniquement des métastases pigmentées :

Nombreux nodules foncés dans le tissu sous-cutané, les muscles du thorax et de l'abdomen.

Dans la plèvre, la péricarde, le péritoine, on trouve du liquide brun foncé.

Cœur : L'épicarde et l'endocarde sont truffés de tumeurs brun foncé de 0 cm. 5. La coupe du myocarde montre des plages pigmentées de 2 à 5 mm. allongées parallèlement aux muscles.

On trouve également des nodules sur la surface pleurale et les ganglions péribronchiques mais rien dans les poumons.

Rate : nombreux nodules à la surface, les coupes mettent en évidence 4 noyaux.

Le foie est gros, bosselé par de nombreuses métastases allant d'une tête d'épingle à 5 cm.

Rares nodules arrondis dans l'estomac ; très nombreux par contre dans l'intestin, surtout à l'attache du mésentère. Pas d'ulcération de la muqueuse.

Surrénales : Elles montrent des îlots bruns de tissu tumoral.

Les reins, les uretères, la vessie, les organes génitaux sont parsemés de tumeurs minuscules.

Sur la voûte du crâne, la duremère, les méninges, le cortex, les ventricules latéraux on trouve des granulations pigmentées. Le L. C. R. est brun foncé.

L'examen histologique confirme les données de l'autopsie, montrant en outre d'autres métastases microscopiques (choroïde gauche).

Les images présentent des amas de cellules polyédriques ou en fuseau, ces dernières au centre. Les noyaux sont ronds, grands, vésiculeux, les mitoses rares. Les cellules à pigment infiltrent les tissus de tous les organes librement sauf dans le cerveau, où elles sont le plus souvent bien circonscrites.

Les cellules du tissu réticulo-endothélial en particulier sont bourrées de grains de mélanine.

OBSERVATION N° 3.

Odel : mélanose diffuse secondaire à un mélanome malin.

C'est la mélanose la plus marquée que nous ayons notée dans la littérature.

Il s'agit d'un fermier de 36 ans, vu en août 1937.

Il présentait auparavant une tumeur pigmentée brune de 1 cm. sur la région scapulaire gauche. Au printemps 1936, elle fonce, grandit, saigne souvent. En juin 1936, ablation. Le sujet se sent bien jusqu'en janvier 1937, puis présente des malaises, de la fatigue croissante. Il maigrit, ressent de vagues douleurs abdominales après les repas, parfois des nausées.

Fin avril, on note que la peau fonce de plus en plus, surtout dans les parties exposées. L'urine est brun foncé.

A la clinique on note :

Malade amaigri. Pigmentation diffuse bleu gris de toute la peau et des muqueuses. La face est noire bleuâtre, à tel point qu'on a pu le prendre pour un nègre.

Les ganglions palpables sont augmentés de volume. Le cœur et les poumons semblent normaux.

Le foie déborde, largement, le rebord costal, mais on ne sent pas de nodules. La rate est aisément palpable. Il y a de la circulation collatérale mais pas d'ascite.

Les urines sont foncées, parfois presque noires, mais ne donnent pas les réactions chimiques nettes de la mélanine. Il semblait qu'il y eut un autre pigment que la mélanine.

La biopsie montrait un mélano-épithéliome. Les lymphatiques et les vaisseaux remplis de cellules cancéreuses le rendaient inopérable.

Les colorations spéciales des mélanines ont montré des dépôts considérables de pigments dans les chromatophores de la peau et leur relative absence dans les mélanoblastes de l'épiderme.

OBSERVATION N° 4.

Liebmann : monocytose avec monocytes porteurs de mélanine lors d'une mélanomatose généralisée.

Homme de 44 ans vu en décembre 1924.

Parents morts tous deux d'un néoplasme gastrique.

Présente depuis sa prime jeunesse une tache brune de 1 cm. sur le dos. En 1924, subit un traumatisme (coup de pied), ouvrant la tache qui se met à saigner abondamment. On constate à cette époque dans la région scapulaire gauche, un naevus de la taille d'une pièce de 5 francs bleu noir, dur, ulcéré en son centre. Pensant à une dégénérescence maligne on excise, et l'examen montre : des signes inflammatoires, mais pas de signes de dégénérescence. L'ulcération guérit.

En décembre, se plaint de douleurs épigastriques, de

fatigue, d'anorexie. Puis amaigrissement, coloration jaunâtre de la peau et des muqueuses.

Vu le 31 décembre :

La peau est gris jaune, surtout au visage et à la poitrine.

A la tempe droite, une tache un peu saillante, brun noir. ovale. A l'angle interne de l'œil gauche, une autre plus petite. A gauche des troisième à cinquième espaces intercostaux, une zone bleu noir de 5 cm. sur 3, un peu surélevée ulcérée en son milieu. Une tache de la taille d'un pois sur l'épine de l'omoplate droite.

La température 38°6.

Le corps thyroïde est gros, on ne note pas de ganglions.

Le foie atteint l'ombilic et est indolent.

L'urine est brun noirâtre, contient de la mélanine et de la bilirubine, des cylindres hyalins et granuleux.

L'examen du sang montre de la monocytose (9,6). Les monocytes contiennent des grains de pigment noir de formes variées.

L'évolution est rapide. La faiblesse croissante, la mélanodermie toujours plus marquée, le nombre des éléments augmenté.

Mort le 14 janvier 1925.

L'autopsie montre un mélanome malin de la peau du dos avec métastases hépatiques. La mélanose est généralisée à presque tous les organes et tissus. Il est à remarquer au point de vue histologique la phagocytose de mélanine dans bien des tissus et essentiellement, dans le tissu réticulo-endothélial.

La dopa-réaction se montre positive.

OBSERVATION N° 5.

Léri et Lièvre : Nævo carcinome généralisé avec mélanose diffuse.

Mme R..., 71 ans, 1928.

A subi 3 ans auparavant l'ablation d'un nævus situé au-dessous de l'œil gauche, qui avait augmenté de volume et s'était infiltré de pigments noirs.

Quelques mois après, récidence locale sous forme de petites taches mélaniques. Exérèse un an après la première.

Il y a 6 mois sont apparues des taches sur la joue gauche.

Actuellement : la moitié gauche de la face est couverte d'éléments mélaniques : tumeur bleu foncé ardoisé, demi-molle de 1 cm. dans la région malaire. Ailleurs, des taches planes, bleu foncé ou noires, en îlots polycycliques ; d'autres en saillies légères à base infiltrée. Légère ulcération de la paupière gauche. Les ganglions carotidiens sont gros.

On observe une teinte gris ardoisé violacé de tous les téguments, leur surface est lisse et brillante. Cette teinte domine sur les parties découvertes. Les muqueuses ont la même couleur, sans taches localisées.

En outre s'observent des métastases à distance, nombreuses papules disséminées, superficielles ou sous-cutanées.

Le foie, très gros, dur, présente de nombreuses bosselures arrondies et ligneuses.

Les urines sont noires dès l'émission.

L'état général est très grave, l'amaigrissement considérable.

Biologie : la formule sanguine est normale, mais le sérum est coloré en brun. On n'a pu déceler par la dioxyphénylalanine de ferment mélanigène dans le foie.

Mort au bout de 10 jours.

Autopsie :

La teinte violacée des téguments persiste.

Le cœur est parsemé de taches noires arrondies pénétrant profondément dans le muscle.

Rien dans les poumons, sinon une pigmentation diffuse assez légère.

Le péritoine contient 300 cc. de liquide hémorragique.

Le foie pèse 3 kgr. 350, est bosselé d'innombrables nodules noirâtres. A la coupe, les nodules se montrent presque confluents.

La rate est grosse, contient deux nodules énucléables.

Les reins montrent une pigmentation diffuse, Les surrénales semblent normales.

Les os de la voûte du crâne ont plusieurs nodules mélaniques.

Examen histologique d'un fragment prélevé par biopsie :

Epiderme normal. Derme : montre en profondeur des amas tumoraux formés de grandes cellules polygonales ou fusiformes à noyaux clairs teintés en noir par une poussière pigmentaire.

Examen des pièces :

Le foie présente deux types de lésions :

Des zones à parenchyme intact, à cellules de Kupfer tuméfiées, gorgées de granulations brunes.

Et des nodules brunâtres à cellules polygonales et surtout à histiocytes.

Les ganglions ne montrent qu'une simple surcharge de pigments et non des métastases tumorales.

Reins : amas de pigments dans les tubes contournés.
Cellules en desquamation.

Dans l'os pariétal : un nodule de la taille d'une pièce de 0 fr. 50.

Accumulation de pigments dans les éléments réticulés des espaces médullaires.

Au point de vue microscopique : nævo-épithéliome, avec énorme quantité de pigments bien que relativement peu de cellules cancéreuses : infiltration de tout le tissu reticulo-endothélial, coloration brunâtre du sérum sanguin. Cette pigmentation semble être de caractère passif, car la dopa-réaction et la réaction de la tyrosinase dans le sang sont négatives.

OBSERVATION PERSONNELLE.

Clinique de l'Hôpital Cochin, mai 1940.

M. M., 43 ans.

Le malade entre dans le service le 5 mai 1940, porteur d'une volumineuse tumeur abdominale et de nombreux nodules cutanés.

Il a constaté, il y a trois ans, l'existence d'une tumeur de la taille d'un pois, noirâtre, située dans l'hypochondre droit, dont il n'aurait pas noté la présence auparavant.

Depuis un an environ, de petits nodules sont apparus sur le tronc et les membres supérieurs, de plus en plus nombreux. Le malade qui était alors au Maroc considérait la teinte foncée de ses téguments comme due au hâle solaire. Il ne signale pas de paludisme dans ses antécédents.

En mars 1940, il est hospitalisé à l'hôpital Broussais où une biopsie, pratiquée à la face interne du coude gauche,

a été suivie quinze jours plus tard d'une amputation du pouce gauche (qui aurait été traumatisé il y a trois ans).

L'état général décline depuis quelques mois, l'amaigrissement progresse jusqu'à la cachexie actuelle ; l'affaiblissement est tel que la parole est difficile gênant l'interrogatoire, et que l'alimentation est à peu près nulle.

A l'examen.

Malade dans un état de cachexie intense.

On est frappé d'emblée par la teinte grise, métallique, de la peau presque uniforme sur tout le corps, avec une intensité particulière sur le visage qui est de teinte presque noire.

Les muqueuses (conjonctives, muqueuse buccale) sont grises elles aussi.

Sur l'abdomen dont la peau est distendue, le thorax, les membres supérieurs, on a un nombre considérable de nodules arrondis, de la taille d'une lentille ou d'un pois soulevant la peau qui ne semble pas modifiée à leur niveau. Ils sont durs, indolents, mobiles avec la peau sur les plans sous-cutanés.

Dans l'hypochondre droit un noyau cutané, ovalaire, de 1 cm. sur 0 cm. 5, de coloration bleu noirâtre, dur, indolent, mobile. Un autre plus petit, de même aspect, sur la pommette gauche.

Sur la face interne du bras gauche, où la biopsie a été pratiquée en mars, s'est produit un essaimage très dense de nodules dont la topographie semble suivre les vaisseaux. Sur les membres, le nombre des nodules diminue vers l'extrémité distale.

Au niveau du cuir chevelu on constate l'existence de

nodules dont certains, en particulier dans la région temporale droite, semblent tenir à l'os.

Nombre des éléments cutanés.

Thorax : abdomen.....	300
Dos.....	200
Membres inférieurs.....	100
Bras droit.....	50
Bras gauche.....	125
Face et cou.....	30
Région de la voûte crânienne.....	30

La partie supérieure de l'abdomen se montre distendue, contrastant avec l'amaigrissement général.

La palpation montre un foie énorme, débordant les côtes de plus d'un travers de main, dépassant l'ombilic, palpable jusque dans l'hypochondre gauche. Il est d'une dureté pierreuse, bosselé par de nombreux noyaux durs et indolents, semblant plus volumineux que les tumeurs cutanées. Le bord inférieur, tranchant, est facilement accroché.

La rate n'est pas perceptible.

Il n'y a pas d'adénopathies cliniquement décelables.

Poumons : quelques râles sous-crépitaux, disséminés. Murmure presque aboli à la base droite qui est submate.

Au cœur, rien à signaler.

Température 37°. Tension artérielle 13-8.

Réflexes tendineux normaux.

Strabisme convergent de l'œil gauche apparu depuis quelques jours seulement. Réflexes pupillaires normaux.

Autant que la faiblesse du malade permette de l'affirmer, l'état psychique est normal.

Examens complémentaires.

1^o Urine.

De coloration normale à l'émission, brunit rapidement par exposition à l'air ; par addition d'acide azotique on obtient une coloration d'un noir d'encre, en nuage de suie.

Volume 1050 ; Pas de sucre ni d'albumine.

Urobiline présente. Pas de pigments ni de sels biliaires.

Les divers examens (dosages d'urée d'ammoniaque, d'azote total, rapport azoturique, coefficient de Maillard) sont sensiblement normaux.

2^o Sang.

B.-W. négatif. Meinické positif.

Globules rouges 4.450.000. Hémoglobine 95 %.

Globules blancs 7.600. Formule blanche normale.

Urée sanguine 0,85.

3^o Radio pulmonaire : quelques nodules disséminés.
Coupole droite très surélevée.

4^o Examen oculaire.

Œil droit : papille normale. Capillarité maculaire.

Œil gauche : papille déformée. Conjonctivite traumatique.

5^o Biopsie de : a) peau normale.

b) 1 nodule : on voit à l'excision un noyau bleu noirâtre lenticulaire soulevant la peau et s'en détachant assez facilement.

Mort le 16 mai 1940.

Autopsie le 17 mai.

A l'incision de la peau :

On rencontre, à sa face profonde, de très nombreux nodules arrondis bleu foncé, de la taille d'une lentille,

durs, correspondant aux petites tumeurs perçues cliniquement, soulevant la peau mais faciles à en détacher.

Les veines sous-cutanées, les muscles de la paroi thoracique, sont dans la même proportion farcis de ces nodules.

1° *Thorax.*

Sur les côtes inférieures gauches, une tumeur noire érodant leur partie externe.

Poumons : d'aspect noirâtre rendant difficile la recherche des nodules. On les sent en palpant les poumons. Ils sont petits, peu nombreux... difficiles à trouver à la coupe, groupés près du hile.

On trouve de rares nodules dans les ganglions médiastinaux.

Péricarde : noyaux de la taille d'une noisette.

Le myocarde est littéralement truffé de nodules noirs, gros comme un pois, dur, se rencontrant aussi aux faces interne et externe du cœur.

Trachée : quelques nodules dans sa paroi.

Nodules (ganglions) peu nombreux, adhérent à la paroi prévertébrale.

2° *Abdomen.*

A l'ouverture, le foie apparaît, atteignant la fosse iliaque droite, il forme un véritable bouclier, le bord gauche touche à la paroi latérale gauche de l'abdomen. Le diaphragme est refoulé en haut. Le foie adhère intimement au péritoine et à l'estomac.

Sa coloration est vert noirâtre, il est bosselé par de nombreux noyaux de 2 cm. de diamètre, très durs, relativement clairs en surface.

A la coupe, il se montre dur, criant sous le couteau. Il est

entièrement envahi de volumineux noyaux. Leur section montre des coupes circulaires assez bien limitées, ressemblant à des sections de piliers très durs, vert noirâtre, de 2 à 3 centimètres de diamètre.

Entre les noyaux, des zones plus claires, d'un gris verdâtre, de parenchyme hépatique, bien reconnaissables mais peu abondantes. Le poids du foie est de 7 kgr. 400.

La rate adhère à l'estomac, refoulée en arrière par le foie. Coloration rouge foncé. Pas de nodules perceptibles. Dureté moyenne. Poids 680 gr.

Reins : d'aspect extérieur verdâtre, bosselés, hérissés de nodules allant de la taille d'un pois à celle d'une noisette. A la coupe, nombreux nodules. Entre eux, le tissu a un aspect vert noirâtre peu modifié ; poids : 360 gr. à droite, 290 à gauche.

Surrénales : volumineuses, noirâtres, formées de gros noyaux d'aspects absolument semblables à ceux du foie. On ne constate nulle part l'aspect normal des surrénales. Poids 30 gr. chacune.

L'estomac adhère à tous les organes voisins. Pas de nodules.

Mésentère : petits nodules arrondis, assez nombreux, de dureté moyenne.

Intestin grêle : nodules plus rares, mais plus gros, la plupart sur le bord opposé au mésentère.

3° *Autres organes :*

La thyroïde présente un seul petit nodule à sa partie supérieure.

Les testicules semblent absolument intacts.

Boîte crânienne : elle est truffée de nodules (10 environ) gros comme une noisette, absolument noirs, contenus

dans la paroi osseuse qu'ils érodent et même effritent, en certains endroits la traversent complètement, allant du tissu situé sous le cuir chevelu à la dure-mère qui est atteinte.

Le cerveau montre à la coupe des noyaux assez nombreux, et assez volumineux, superficiels ou profonds, moins durs que les autres, et n'ayant pas paru donner de manifestations cliniques.

Au total.

Seuls sont indemnes : Testicules, rate estomac.

Peu atteints : thyroïde, poumons contrastant avec l'atteinte massive du cœur.

Ganglions, alors que le système vasculaire est partout atteint.

Maximum dans : foie, cœur, reins, surrénales, peau, os.

L'examen histologique a montré dans tous les organes examinés un nævo-carcinome typique à cellules polyédriques, avec de rares cellules en mitose.

On trouve en outre de volumineux amas de pigments dans tous les organes, empêchant par places de reconnaître la structure des cellules.

Les réactions spéciales des mélanines qui devaient être faites n'ont pu être pratiquées en raison des événements.

Nous allons maintenant, avant de tenter de tirer quelques conclusions de ces observations, exposer brièvement les problèmes que posent l'origine et la diffusion des pigments mélaniques. Nous emprunterons la plupart de nos remarques à Bruno-Bloch.

La nature exacte des cellules næviques a toujours été extrêmement discutée, à cause et de leur polymorphisme morphologique et de l'obscurité de la formation du pigment. Ainsi ces cellules, dont la nature épithéliale est actuellement admise, sont pour de nombreux auteurs capables de produire de la substance collagène. Les explications de ce phénomène seraient :

soit l'accroissement de la tumeur au sein d'un tissu conjonctif préformé ;

soit l'existence de tumeurs mixtes provenant des deux feuilletts embryonnaires ;

soit un phénomène de métaplasie et de desmoplasie (Kromeyer),

Or, les cellules épithéliales de l'épiderme ont deux fonctions principales qui ont pu être précisées :

la première est la production de la substance cornée, caractère qui disparaît dans les tumeurs næviques ; cette transformation est à la fois morphologique (la disparition des fibrilles intercellulaires en étant le

premier signe), et biologique. Toutefois cette fonction disparaît également dans d'autres tumeurs telles les épithéliomas basocellulaires.

la deuxième fonction est l'élaboration de la mélanine. Or, dans certains nævi l'hyperpigmentation circonscrite est le seul symptôme notable. Elle existe lors de la formation du nævus et persiste lors de la dégénérescence et de la généralisation. La pigmentation peut certes manquer dans certains nævi achromiques, mais, puisque dans de tels cas on constate souvent des métastases pigmentées, il semble plutôt qu'il s'agisse d'une suppression transitoire ou de latence de la fonction pigmentaire.

Le rôle de la mélanine, très important, est double :

1^o symptomatique, permettant de faire une conjecture sur la nature des cellules en cause ;

2^o causal et génétique pour ceux qui voient dans son élaboration accrue le déterminant de la dégénérescence.

L'origine du pigment a pu être étudiée grâce à des réactions dont la principale est la dopa-réaction de Bruno-Bloch : les cellules en état d'élaborer du pigment peuvent transformer la dioxy-phényl-alanine, (elle-même obtenue par addition d'acide α -amino-propionique à la pyrocatechine) en dopamélanine de coloration foncée par oxydation et condensation. Ce processus semble absolument spécifique. La coloration est d'autant plus intense que le pouvoir fermentatif des cellules est plus grand.

La dopa-réaction a pour siège le protoplasma cellu-

laire. Elle est présentée essentiellement par les cellules de la couche basale de l'épiderme, et en cas d'hyperpigmentation successivement par les couches plus superficielles, les entonnoirs folliculaires et la matrice des poils. La substance-mère de la mélanine serait pour beaucoup apparentée à la dioxy-phénylalanine elle-même dont la parenté chimique avec l'adrénaline est étroite. Les cellules qui élaborent le pigment sont dites mélanoblastes, à l'opposition des chromatophores, cellules vecteurs de pigment, se trouvant dans le chorion et le corps papillaire. En effet :

- la dopa est négative dans ces cellules ;
- leur pigmentation est toujours secondaire à celle de l'épiderme ;
- ces cellules peuvent phagocyter la mélanine, et après injection de mélanine elles s'en imprègnent.

Les chromatophores du chorion semblent des phagocytes d'origine conjonctive.

La méthode d'imprégnation par la dopa a pu être appliquée aux tumeurs mélaniques.

Les cellules næviques qui élaborent du pigment donnent une dopa-réaction positive, la réaction diminuant de l'épiderme vers le derme. On peut donc conclure à l'origine ectodermique des cellules næviques, qui sont des mélanoblastes formateurs de pigment, et qui présentent des relations étroites avec les mélanoblastes de l'épiderme. Dans les cellules qui subissent la métaplasie nævique la dopa se montre

très fortement positive, pouvant faire apparaître des amas de cellules sous forme d'une masse noire compacte. A l'inverse des cellules normales de l'épiderme, ces cellules nœviques sont souvent dépourvues de prolongements dendritiques : les cellules rameuses de l'épiderme, qui servent de base anatomique à la théorie de Masson concernant les échanges nutritifs entre chorion et épiderme, sont rares. Non seulement le cytoplasme, mais aussi le noyau prend la coloration. Mais on constate que le pigment peut être aussi abandonné par les cellules nœviques, et cela plus facilement que dans la peau saine. Il est résorbé par voie lymphatique et aussi phagocyté par les cellules conjonctives : ces chromatophores ne sont pas positifs à la dopa, et par suite ne sont pas le siège primaire de la pigmentation. Dans les cas de métastases, les mêmes phénomènes se produisent, accrus encore par la nécrose et la destruction cellulaires. Le pigment envahit tout l'organisme, se décèle à l'état de solution dans le sang et les urines, et peut-être dans les cas de mélanodermie se trouve-t-il diffus dans la peau par un mécanisme analogue. La dopa se retrouve positive dans les métastases ; dans la peau, dans nos cas de mélanodermie, on la trouve dans certains cas, dans d'autres non. Toutefois M. Matsunaga affirme dans son cas avoir observé une dopa positive, tant dans les cellules conjonctives que dans la peau. Il faudrait, pour confirmer cette manière de voir qui n'est pas conforme avec les données classiques, avoir d'autres exemples de tels cas.

Reste à déterminer l'origine de la dégénérescence : pour les uns, elle réside dans les cellules de l'épiderme de revêtement, pour d'autres dans des amas næviques du chorion isolés de l'épiderme. On trouve souvent au début de la dégénérescence une reprise des altérations cellulaires, et nous l'avons constatée dans notre cas, alors que l'aspect du derme et du chorion était sensiblement normal. Reste la question du rôle du pigment dans la dégénérescence maligne du nævus, dont la rareté relative ne permet pas de faire des nævi une affection pré-cancéreuse au même sens que la maladie de Paget ou celle de Bowen par exemple, auxquelles Darier les a apparentés. Il faut signaler, en faveur du rôle joué par la mélanine dans la dégénérescence, l'exaltation de la pigmentation au début de la cancérisation, constamment observée. Cette raison n'est certes pas suffisante, puisque des hyperpigmentations surviennent lors de nombreuses dermatoses non malignes. Toutefois, depuis que l'on connaît la production expérimentale du cancer du goudron, l'hypothèse de l'action chimique de substances telles que la mélanine ou la pro-mélanine apparaît plus plausible.

Parmi les problèmes qui restent posés, l'étude rationnelle de nouveaux cas de mélanose généralisée au cours de tumeurs mélaniques pourrait aider à éclairer, sinon celui de l'origine de ces tumeurs du moins celui de la diffusion du pigment, de son mécanisme et de préciser quelles cellules en définitive peuvent être, ou devenir, des mélanoblastes.

Enfin il ne semble pas que, dans les cas de mélanodermie généralisée l'évolution soit notablement plus rapide que dans les autres cas de ces tumeurs particulièrement malignes.

CONCLUSIONS

1^o *Fréquence.* La mélanodermie est un phénomène rare dans les tumeurs mélaniques : nous ne connaissons en tout que six cas publiés.

2^o *Age et sexe.*

L'âge des divers cas va de 36 à 71 ans.

Cinq fois il s'agit d'un homme, une fois d'une femme.

3^o Les manifestations cliniques du début sont variables, variables aussi les symptômes dominants. Seule les unit la mélanodermie, teinte spéciale gris ardoisé, d'ailleurs d'intensité variable.

4^o Le pronostic dans tous les cas est fatal à brève échéance, étant donné la malignité de ce néoplasme.

5^o *Anatomiquement.*

Au point de vue macroscopique, il est à noter dans presque tous les cas l'intégrité complète ou relative des poumons, contrastant avec l'atteinte massive du cœur.

Microscopiquement, bien que certains d'entre eux aient été décrits comme mélanosarcomes, il semble qu'ils puissent être tous considérés comme des nævo-

carcinomes, la variété d'épithéliomas la plus maligne, c'est, en effet, comme l'a montré Masson, la variété de tumeurs mélaniques la plus fréquente, le sarcome mésoenchymateux vrai de Darier étant extrêmement rare.

6^o *Biologiquement.*

Plusieurs questions se posent.

Bruno-Bloch a établi qu'une substance, la dioxyphénylalanine (dopa) permet de mettre en évidence les cellules qui contiennent une substance mélanigène. D'où l'existence de deux sortes de cellules à pigments :

Les mélanoblastes, cellules dopa positives, contenant la substance mélanigène, existant dans la peau normale, les nævi et les tumeurs mélaniques.

Et les chromatophores, simple réservoir de pigments, dopa négatifs et capables de transporter ce pigment. En particulier, certains ganglions « cimetières de pigments » en sont bourrés bien que dépourvus de cellules tumorales.

D'où la question : d'où provient le pigment des métastases et de la peau :

Les divers organes peuvent-ils préparer eux-mêmes le pigment à partir de substances non pigmentées.

Ou bien le pigment provient-il des tumeurs et serait-il véhiculé à partir d'elles sous forme de grains.

Matsunaga et Bloch sont d'accord pour admettre que la première explication semble être la vraie, car les

cellules métastatiques dopa positives ne se distinguent en rien des autres cellules des mêmes organes.

2^o La participation des surrénales ; complètement transformées en masses néoplasiques dans le cas de Matsunaga et le nôtre pose la question de la participation de ces glandes dans la genèse de la mélanodermie. Mais cette explication ne semble pas valable, car :

La teinte est légèrement différente.

Dans d'autres observations, telles celles de Léri, les surrénales semblent indemnes.

La tension dans notre cas malgré la cachexie intense était de 13/8.

Enfin, Bloch et Loeffler ont montré que chez les addisonniens, la dopa oxydase n'est pas augmentée ; or, elle l'était dans tous les cas où ces recherches ont été faites. La mélanodermie paraît donc bien être un phénomène indépendant des surrénales.

Vu : le Président de la thèse,

J. TAPIE.

Vu : le Doyen de la Faculté
de Médecine de Toulouse,

GORSE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Toulouse,

R. DELTHEIL.

BIBLIOGRAPHIE

- Bruno-Bloch.* — De l'importance de la pigmentation pour l'étude des tumeurs mélaniques (Deuxième Congrès des dermat. syph. de langue franç., 1922).
- Darier.* — Mélanome malin mésenchymateux (Bull. fr. et cancer, mai 1935).
- Dixon.* — Sarcome mélanique avec extrême mélanose (Arch. dermat. a. syph., octobre 1939).
- Léri et Lièvre.* — Nævocarcinome généralisé avec mélanose diffuse (Bull. soc. dermat. syph., 14 juin 1928).
- Liermann.* — Monocytose avec monocytes mélanifères lors d'une mélanomatose généralisée (Schw. med. woch., 1929).
- Masson.* — Anatomie pathologique des nævocarcinomes (Deuxième Congrès des dermat. syph. de langue franç., 1922).
- Matsunaga.* — Mélanodermie diffuse au cours d'un mélanosarcome généralisé (Frankf. Zeitsch. F. Path., 1919).
- Nego Quok Quyen.* — Les tumeurs noires malignes de la peau (Thèse Paris, 1936).
- Odel, Montgomery, Horton.* — Mélanose diffuse secondaire à mélanome malin (Proc. staff. meet. in Mayo clin., décembre 1937).
- Pautrier et Woringer.* — Nævi pigmentaires multiples (Bull. soc. fr. dermat. r. s., 1933).
- Roussy.* — Les tumeurs noires de la peau (Presse médicale, novembre 1935).
- Schmidt (M. B.).* — Mélanose généralisée au cours d'un mélanoma malin (Premier Congrès de pathologie. Turin, 1912).

